

MAGYAR ORVOSI ARCHIVUM

1937.

ÚJ ÉVFOLYAM XXXVIII. KÖTET

1. FÜZET

A Ferenc József Tudományegyetem belgyógyászati klinikájának (igazgató: Rusznyák István ny. r. tanár) és általános kór és gyógytani és közegészségtani intézetnek (igazgató: Purjesz Béla ny. r. tanár) közleménye

KÍSÉRLETI ADATOK A SZERVANAPHYLAXIA MECHANISMUSAHOZ.

Irták: *Karády István dr. belklinikai tanársegéd és Erdős László dr.*

A ma már általánosan elfogadott felfogás szerint az anaphylaxiás tünetcomplexum azon símaizomgörcs következményének tekinthető, mely a reinjectió alkalmával bevitt újabb antigen és a sejtek felületére adsorbeálódott ellenanyagkapcsolódásra következik be. A símaizomgörcs végső oka pedig az újabb vizsgálatok szerint (*Gebauer, Feulnegg, Dragstedt*¹; *Bartosch, Feldberg, Nagel*²; *Karády és Bentsáth*³) valószínűleg az antigen ellenanyag reactio ingerére a sejtekből, melyek felületén a kötődés lejátszódik, felszabaduló histamin. Míg azonban ezen feltevést alátámasztó kísérletek az in vivo előidézett anaphylaxiás rohamra vonatkoznak, mi ezúttal a szervanaphylaxiás jelnségek mechanizmusára óhajtottunk fényt deríteni. Vizsgálatunk annak a kérdésnek a tisztázására irányult, hogy tulajdonképpen mi váltja ki a sensibilisált állat kivett, Tyrode oldatban felfüggesztett túlélő uterus-szarvának az antigen hozzáadására bekövetkező összehúzódását. Az előbb említett szerzők in vivo kísérletei alapján ugyan valószínű, hogy a szervanaphylaxia is histamin felszabaduláson alapszik, de ezt a kérdést tisztázandó vizsgálatok tudomásunk szerint eddig még nem történtek.

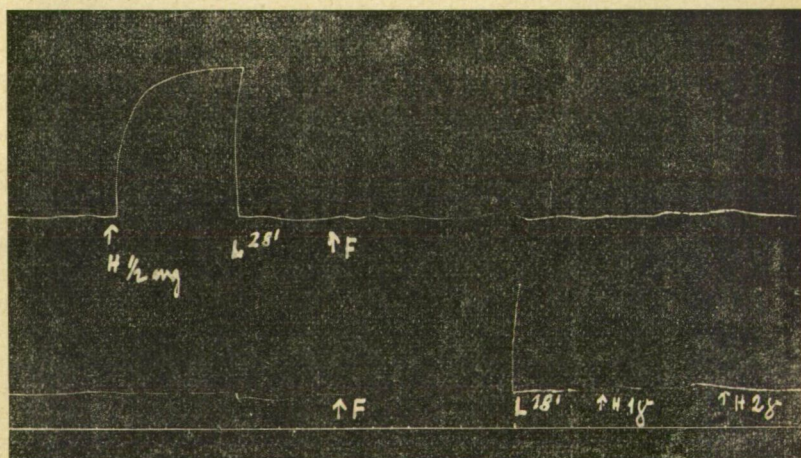
Kísérleteinket 150—200 gr-os virgo tengerimalacok túlélő uterus-szarván végeztük. A tengerimalacokat physiológiás NaCl oldattal hígított, többszörös gaze-rétegen átszűrt 50%-os friss tojásfehérje 2—3 ccm-ével sensibilisáltuk subcutan. Az uterus-szarvakat a sensibilisálás után 2—3 hét elteltével vettük ki az állatból azok leölése után azonnal, lehetőleg elkerülve az uterus-szarvak megnyújtását. Azután az uterus-szarvakat a metszésfelületről szívárgó vértől és szövetnedvektől Tyrode-oldattal való többszörös öblítéssel jól kimostuk, majd a tulajdonképeni vizsgálat megkezdése előtt ½—1 órán át jégsekrényben tartottuk. Így kimoza és vizsgálat előtt Tyrode-oldatban jégsekrényben tartva az uterus-szarvakat, azok teljesen megnyugodtak s kísérleteinket spontán rángásokkal nem zavarták. A szervana-

phylaxia tanulmányozására, az erre a célra használtos Dale f. készüléket használtuk. A közismert készülék leírását és a szervanaphylaxia vizsgálat technikai részének az ismertetését itt fölöslegesnek tartjuk. Csak azt említjük meg, hogy az uteruszsarvakat 150 ccm, minden vizsgálat előtt frissen készített Tyrode-oldatban függesztettük fel. A Tyrode oldaton az egész kísérlet tartama alatt oxygent buborékolattunk át, ami az oxygenszükséglet fedezésén kívül az uterus körülvevő tápláló folyadékhoz adott vizsgálati anyagok alapos és gyors elkeveredésére is szolgált. Az anaphylaxiás reactio kiváltása physiologiai NaCl oldattal 50%-osra hígított, megszűrt friss tojásfehérjével történt úgy, hogy ebből az oldatból az írókarhoz kötött uterus teljes megnyúlása után a körülvevő tyrode odaiba 0.3 ccm-t engedtünk pipetta segítségével. Hasonlóan a pipetta segítségével juttattuk az uterus-hoz a többi megfelelően hígított anyagot is. A sensibilizáltság tényleges bekövetkezettiségéről úgy győződünk meg, hogy kontrollképen ugyanazon állatnak mindég két uteruszsarvát vizsgáltuk egyszerre csak akkor értékesítettük az észleletünket, ha a kontroll uteruszsarv az anaphylaxiás reactiot adta. Hogy a reactiok quantitativ viszonyairól is tájékozódjunk, az írókarok hosszát is egyformára állítottuk be.

Miután már régebben sikerült in vivo kísérletben 1—2 héten folytatott histamin kezeléssel a tojásfehérjével sensibilizált tengerimalacok anaphylaxiás reactióját az intraperitoneális reinjectioval szemben kivédeni, vagy legalább is jelentékenyen gyengíteni, vizsgálat tárgyává tettük, hogy van-e hasonló kupirozó hatása a sensibilizált állatoknál in vivo bevezetett histamin kezelésnek a szervanaphylaxia lefolyására is. Ezen vizsgálatainkat még nem zártuk le, eddigi kísérleteinkben azonban a szervanaphylaxia erősségét histamin előkezeléssel nem vagy csak alig sikerült csökkenteni. Az in vivo kísérleteinkkel ellentétben álló vizsgálati eredmények oka valószínűleg az, hogy a szervanaphylaxia kísérleteinkhez egész kis virgo malacokat használtunk, melyek a histamin kezelést a histamin mennyiség óvatos emelése mellett is nagyon rosszul tűrik (a legnagyobb napi mennyiség, melyet elbírtak 1—1½ mg, szemben a megelőző kísérletekkel, melyben a napi histamin mennyiség fokozatos emelésével sikerült 3×5 mg-ig is emelkednünk s ezen dosis mellett 7—8 napig maradtunk) s így a histamin desensibilizálás sem jöhetett létre. A desensibilizáltság tökéletlenségét különben mutatja az is, hogy a virgo malacok uterusainak a histamin érzékenysége sem csökkent a bevezetett histamin kezelésre. 0.1—17/150 ccm. histaminra ugyanolyan fokú uterus contractiot kaptunk, mint a histaminnal előre nem kezelt állatok uterusain.

További vizsgálataink tulajdonképpen egy érdekes megfigyelésünkön alapszanak. Az már régóta ismeretes, hogy a tyrode oldatban felfüggesztett uterus histaminnal erős contractióba hozható. Ez a histaminos uteruscontractio egész minimális histamin mennyiségre is bekövetkezik. (Dale szerint a histamin már 1:250 milliós hígításban

is hatásos). Az is ismeretes már, hogy a histaminos uteruscontractio megszűnése után kimosott uterus újabb histamin bevitelre újból összehúzódásra bírható. Mi azt találtuk, hogy az említett eljárás (histaminos uteruscontractio. kimosás, majd újból ugyanolyan histamin mennyiség bevitel) többszöri megismétlése ugyanolyan histamin mennyiségekkel az összehúzódások intenzitásának lényeges megváltozása nélkül az összehúzódások tartamának fokozatos csökkenését vonta maga után. (Ez a jelenség megfelel a histaminos tachyphylaxia jelenségének, melyet pl. macskáknál vérnyomás-kísérletnél észleltünk a histaminos vérnyomásgörbéken az egyes, gyors egymásutánban intravenásan bevitt egyforma dosisu histamin injectiok hatására: gyorsabban lezajló és egyre kisebbbedő vérnyomás esések az ugyanolyan dosisu histamin mennyiségek után). Ezzel szemben azt találtuk, *hogyha nagyobb histamin mennyiséget, pl. $\frac{1}{2}$ —1 mg-ot/150 ccm adtunk a tyrode oldatban felfüggesztett uterusához és megvártuk az uterus teljes elernyedését, (ami $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ —1 órát is igénybe vehet) majd a nyugalmi állapot bekövetkezésekor, anélkül, hogy a hengerben levő histamint tartalmazó tyrode oldatot leengedtük volna és az uterus környezetéből a histamint kimostuk volna, egészen kis mennyiségű pl. 0.1—1 γ -nyi histamint adtunk ismét az uterusához, ezen újabb histamin bevitelre semmiféle contractiot nem végez az uterus, (1. ábra) noha a $\frac{1}{2}$ —1 mg/150 ccm histamin kimosása után bevitt 0.1—1 γ -nyi histamint különben kifejezett uterus-szerv összehúzódást okozott.*



1. ábra.

H = histamin;

F. = 0.3 ccm 50%-os tojás feh.

L. = leállítás.

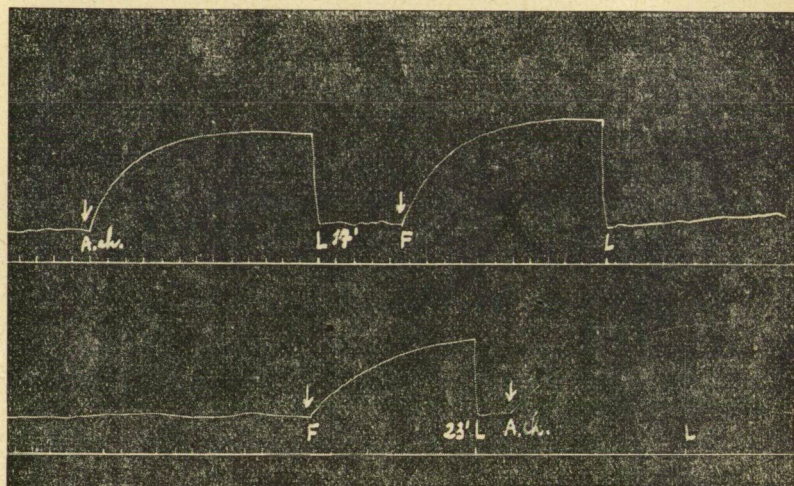
Mérték: 1: $\frac{1}{2}$ '

Ezt a jelenséget igyekeztünk a továbbiakban a problémánk tisztázására felhasználni. T. i. ha az anaphylaxiás reactio a szervanaphylaxia esetében is histamin felszabaduláson alapszik, akkor az uterus anaphylaxiás reactiójának ki kell maradnia, ha a sensibilisált állat uterusához előzőleg $\frac{1}{2}$ —1 mg histamint adunk és a reactio lezajlását kívárvuk s a histamin kimosása nélkül adjuk az uterus teljes nyugalmi állapotának beálltakor az öt körülvevő folyadékhoz az antigént. Az anaphylaxiás reactio kimaradása annál inkább várható, mivel, az uterus anaphylaxiás reactiója alkalmával az uteruszáróból csak egész minimális mennyiségű histamin szabadulhat fel, tehát a viszonyok hasonlóak a kísérleti feltételeinkhez, azaz olyan mintha újból minimális mennyiségű histamint vinnénk a nagyobb mennyiségű $\frac{1}{2}$ —1 mg histamint tartalmazó tyrode oldatban elernyedtt uterusához.

Kísérleteink eredménye várakozásunknak megfelelt. Eljárásunk következő volt: a sensibilisált állat uterusát $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mg/150 ccm histaminnal maximális contracticóba juttatunk. Az összehúzódott uterus görcse $\frac{1}{2}$ —1— $1\frac{1}{2}$ órás várakozás után lassan engedett s végül teljesen elernyedtt. Most kimosás nélkül adtuk az uterusához az antigént (0.3 ccm 50%-os tojásfehérje), mire anaphylaxiás reactio tényleg nem következett be, az irókészülék nyugodt maradt, kilengést nem mutatott, legfeljebb csak néha jelezte egy egész minimalis miniatür görbe az anaphylaxia megtörténtét. Ezeket a vizsgálatokat többször megismételtük és ezek egybehangzó eredményei alapján kiűnt, hogy a nagyobb mennyiségű histamin bevitele okozta contractio lezajlása után az anaphylaxiás reactio éppenúgy kimarad, mint a kis (0.1—1γ-nyi) histamin sem okoz uterus összehúzódást. Ez a kísérletieredményünk nagyon valószínűvé teszi, hogy a szervanaphylaxiás jelenségek histamin felszabaduláson alapszanak.

Tekintve azonban azt, hogy a szervezet sejtjeit érő ingerekre így pl az antigen ellenanyag kapcsolódás hatására is a sejtekből valószínűleg több különböző fehérjehasadási termék szabadul fel, meg van a lehetősége annak, hogy a histaminon (Lewis) kívül más anyagok is, így elsősorban: adenosin (Zipf.), acetylcholin, cholin jutnak ki a sejtekből. Ezen anyagok, bár bizonyos tulajdonságaik alapján különböznek egymástól, mégis — egyforma keletkezési feltételeiken kívül — azon biológiai hatásukban is megegyeznek, hogy a virginális tengerimalacok uterusán összehúzódást képesek előidézni. (A histamin uterus összehúzódási görbéje azonban sokkal inkább hasonlít az anaphylaxiás reactio görbe típusához, mint az adenosinos, acetylcholin, vagy cholin uterus contractio görbéje). Ezért lényegesnek tartottuk beható vizsgálat tárgyává tenni azt is, hogy ezen anyagoknak mi a szerepük az uterus contractio előidézésében a szervanaphylaxiánál. Az említett anyagok szerepének a tisztázása annál szükségesebb, mert pl. Went aki a szívanaphylaxia jelenségét vizsgálta, tengerimalacok szívének átáramoltatási kísérletei alapján szívanaphylaxia esetében cholin felszabadulását veszi fel és Doerr⁵ az anaphylaxia kiváló ismerője sem tartja a histamin felvéte-

lével megoldottnak az anaphylaxia problémáját s a histamint legfeljebb csak egy factornak gondolja az igen complicált jelenségben. Bár mi sem hisszük azt, hogy az antigen ellenanyag reactio a sejtekből kizárólag histamin felszabadulást vált ki, valószínűbb, hogy ugyanakkor a histaminon kívül egyéb „körpereigene Eiweiss-spaltprodukte“ is keletkeznek, ezeknek azonban csak a domináló histamin hatás módosítását tulajdonítjuk az anaphylaxiás tünet-complexumban, amint azt egy régebbi cikkünkben³ már ki is fejtettük.



2. ábra.

A. ch. = acetylcholin ($\frac{3}{4}$ mg.)

F. = 0.3 ccm 50%-os tojás feh.

L. = leállítás.

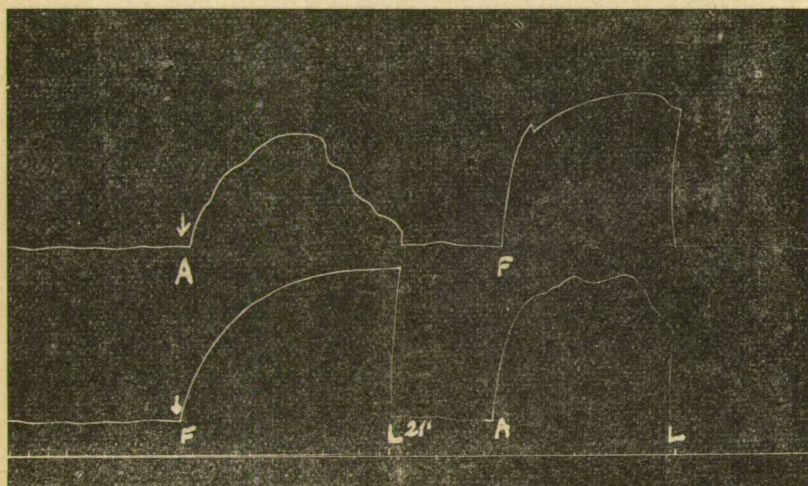
Mérték: $1: \frac{1}{2}'$

A továbbiakban tehát, miután előzőleg meggyőződünk arról, hogy a szóba kerülő három anyag megfelelő dosisokban (adenosin $\frac{1}{4}$ mg./150 ccm., acetylcholin $\frac{3}{4}$ mg./150 ccm., cholin 4—5 mg. —1—2 ctg/150 ccm) adva a Tyrode oldatban felfüggesztett uterusához, a histaminéhoz tényleg hasonló uterus összehúzódnást okoz, megvizsgáltuk, hogy ezen anyagok uterus contraháló hatása kimarad-e, éppen úgy, mint a kis dosisú histaminé vagy nem, ha azokat a $\frac{1}{2}$ —1 mg. histamintól összehúzódnott, majd elernyedő uterusokhoz adjuk, anélkül, hogy előzőleg az uterusot kimostuk volna.

Vizsgálataink eredményei egybehangzóan azt mutatják, hogy a histamin nem védi ki sem az adenosin, sem az acetylcholin ill. cholin uteruszáró contraháló hatását. Ezek után valószínű az, hogy az anaphylaxia esetében nem az említett anyagok szabadulnak fel, és váltják ki az uteruszáró anaphylaxiás reakcióját, mert akkor az anaphylaxiás uteruscontractionnak histamin előkezelés után meg kel-

lene maradnia. De már azért sem valószínű, az andenosin, acetylcholin, vagy cholin szerepe, mert ezekből sokkal nagyobb mennyiségekre van szükség az uterus contractio kiváltására pl. cholinból több mg-ra, olyan mennyiségekre, amilyenek a kis uterusból aligha szabadulhatnak fel az antigen ellenanyag reactio kapcsán.

Ezen indirect úton histamin mellett bizonyító észleléseinkkel összhangban áll *Gaddum és Barsoum*⁷⁾ röviddel ezelőtt megjelent egyik közleménye. A szerzők ugyanis bár nem tengerimalac uterus-szarván, hanem szárnyasok rectumából kivágott simaizom részleteken végezték kísérleteiket, szintén azt találták, hogy nagyobb histamin mennyiség után a rectum részlet összehúzódása újabb, kis histamin dosisra nem következik be, ha az első histamin dosist nem mosták ki. Ők olyan bizonyítót tulajdonítanak ezen észlelésnek, hogy a histaminszerű simaizomösszehúzódást okozó hatású ismeretlen szervkivonatokat ezen az alapon differentiálják el a histamintól.



3. ábra.

A = adenosin ($\frac{1}{4}$ mg.)

F. = 0.3 ccm 50%-os tojás feh.

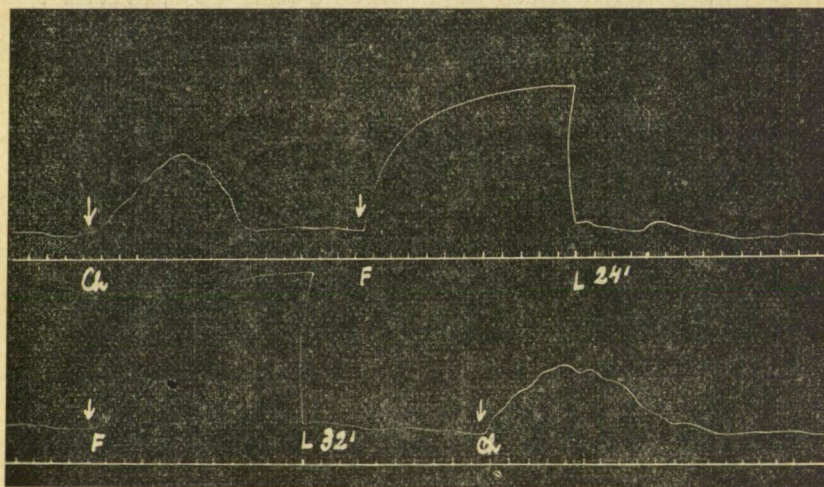
L. = leállítás.

Mérték: $1: \frac{1}{2}$ '

Érdekesnek tartjuk felhívni a figyelmet még egy különbségre, mely egyrésről az adenosin, acetylcholin, cholin, másrésről a histamin hatás között mutatkozik. Vizsgálataink szerint ugyanis, amíg sem az adenosin, acetylcholin, cholin nem védi ki az uterus-szarv anaphylaxiás reactióját, sem az anaphylaxiás reactio nem befolyásolja ezen anyagok uterus contraháló hatását (2., 3., 4. ábra), addig ezen észlelésünkkel ellentétben a histaminos uteruscontractio és az anaphylaxiás reactio hatása egymásra kölcsönös. Nevezetesen nemcsak a nagy dosisú histaminnak van kupirozó hatása az anaphylaxiás reactióra, hanem megfordítva az anaphylaxiás reactio is

védő hatást gyakorol a histaminnal szemben, amennyiben az anaphylaxiás reactio után elernyedő uterusához adott néhány tized γ -nyi histamin, mely magában már kifejezett uterus contractiót idéz elő, hatástalanná válik, ha az anaphylaxiás reactio után az uterust nem mossuk ki. (1. ábra).

Ezen utóbbi észlelésünk is a histamin theória mellett szól, bár magyarázatát adni nem igen tudjuk, hiszen az anaphylaxiás reactio közben felszabaduló histamin mennyiség nem tekinthető nagy dózisnak, mégis védő hatást fejt ki a 0.01—0.1 γ -nyi histaminnal szemben. Elképzelhető volna ugyan, hogy az anaphylaxiás reactio közben keletkező histamin a símaizom sejtekben marad vagy azok felületére adsorbeálódik, mely habár igen kis mennyiséget is képvisel, az uterussejtekkel aránylag mégis elég nagy concentrációban érintkezik és így az anaphylaxiás reactio közben támadó viszonyok némileg hasonlítanak azon kísérletünkhöz, amikor a 150 ccm. Tyrode oldatban fel függesztett uterusához nagyobb mennyiségű histamint adtunk.



4. ábra.

Ch. = cholin (1 ctg.).

F. = 0.3 ccm 50%-os tojás feh.

L. = leállítás.

Mérték: 1:1/2'

Összefoglalás: Dale-készülékben tengerimalcok túlélő uterus-szarvain végzett kísérleteinkben indirect úton sikerült bizonyítanunk, hogy a szervanaphylaxiás reactio szintén histamin felszabaduláson alapszik. Vizsgálataink szerint legalább is az antigen ellenanyag reactio ingerére a símaizom sejtekben keletkező egyéb hasonló hatású anyagok, így elsősorban az adenosin, acetylcholin, cholin szerepe a szervanaphylaxiában nem lényeges a domináló histamin hatás mellett.

Irodalom: 1. *Gebauer, Feulnegg, Dragstedt*: Amer. J. Physiol. 1932. 102, 505 és 520; — 2. *Bartosch, Feldberg, Nagel*: Pflügers. Arch. 1933. 231; — 3. *Karády, Bentsáth*: Zschr. f. ges. exp. Med. 1936. 100, 48; — 4. *Karády*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1936. 180, 283; — 5. *Went, Lissák*: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1935. 179, 616; — 6. *Doerr*: Atti. 3. Conv. Sci. Fis., Mat. e. Natur 1934. 106—121 és 145—156; — 7. *Gaddum, Barsoum*: J. of Physiol. 1935. 85, 1.

I. Karády und. L. Erdős: *Experimentelle Beiträge zum Mechanismus der Organanaphylaxie.*

In Versuchen, welche wir mit Hilfe des Dale-schen Apparates an überlebenden Uterushörnern von Meerschweinchen unternahmen, gelang der Nachweis, dass auch die organanaphylaktische Reaktion auf Freiwerden von Histamin beruht. Zumindest steht nach dem Ergebniss dieser Versuche fest, dass die infolge der Antigen-Antikörperreaction in den Zellen der Glattenmuskulatur entstehenden und ähnlich wirkenden Substanzen, wie vor allem Adenosin, Acetylcholin, Cholin, der bei der Organanaphylaxie dominierenden Wirkung des Histamins gegenüber von untergeordneter Bedeutung sind.

I. Karády and L. Erdős: *Experimental data to the mechanism of Organanaphylaxis.*

The results of our experiments upon surviving uterus of Guinea pigs (Dale apparatus) prove indirectly, that organanaphylaxis is likewise related to the liberation of histamine. It became evident, that the role of adenosin, acetylcholin, cholin liberated by the irritation of the antigen-antibody reaction of the smooth muscle cells is insignificant in comparison with the part played by histamine.
